



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

## VEILLE SCIENTIFIQUE

### LETTRE n° 44

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

*Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.*

*Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.*

### SOMMAIRE

#### Mise au point

1. Le processus d'AMM accélérée est-il justifié ?

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Analgésie : intérêt de la mise en jeu combinée des voies opioïdes et cannabinoïdes (F)
3. Sortiline, spadine et dépression (F)
4. Les inhibiteurs de HIF-2 $\alpha$ , une nouvelle classe de candidats médicaments (P)
5. Des peptides antimicrobiens pour contourner l'antibiorésistance (F)
6. *Escherichia coli* contre *Staphylococcus aureus* : une activité antibiotique inattendue (F)
7. La consommation régulière de cannabis est associée à une diminution du débit sanguin cérébral (C)

#### Santé, Génétique & Mode de vie

8. Risque génétique et mode de vie dans la maladie coronaire (C)

#### « Biotechs » dans le domaine de la santé

SILTISS

## 1. Le processus d'AMM accélérée est-il justifié ?

La mise sur le marché des médicaments est basée sur un processus bien établi d'évaluation du bénéfice *versus* le risque reposant sur des données d'efficacité et de tolérance précliniques et des essais cliniques chez l'homme. L'industrie, les lobbyistes, les investisseurs et, maintenant, les associations de patients considèrent que ce processus serait trop coûteux et ralentirait l'accès à des médicaments innovants ou destinés à des besoins thérapeutiques insatisfaits, par exemple dans les maladies rares ou en pédiatrie. Soutenus par l'idée que tout le monde doit accéder au plus vite aux innovations, des processus d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) accélérés ont été mis en place récemment, notamment en oncologie. Il est maintenant devenu presque courant que des AMM ou des extensions d'AMM soient accordées par l'Agence européenne des médicaments (EMA, pour *European Medicines Agency*) sur la base d'un seul essai de phase II portant sur un effectif faible de patients (inférieur à 30), en exploitant le principe de la segmentation des pathologies en sous-catégories nosologiques, permettant ainsi de justifier d'une labellisation « maladie rare ».

De nombreux articles récents mettent cependant en lumière les conséquences négatives pour les patients de cette approche (sans compter l'aspect économique), en particulier en termes d'évaluation très insuffisante de la tolérance (1-6).

Un processus dit de parcours adaptatifs (« *adaptive pathways* ») a été proposé par l'EMA, en se basant sur des travaux issus du panel d'experts (« *think thank* ») du *Massachusetts Institute of Technology* (Cambridge, États-Unis) avec l'acronyme NEWDIGS (*NEW Drug Development ParadIGMs Initiative*). Ce nouveau modèle, théoriquement destiné aux médicaments lancés pour des « besoins insatisfaits » (« *unmet medical needs* »), propose l'impasse sur plusieurs étapes classiques du développement des médicaments, notamment dans les essais cliniques, afin de limiter la quantité des données pré-AMM et d'accélérer le processus d'enregistrement. Un rapport récent de l'EMA considère cette approche comme un succès (7). Cependant, de nombreuses voix contredisent cette opinion, notamment en insistant sur l'absence claire de définition des besoins médicaux non satisfaits, permettant de nombreux abus (8).

Pour illustrer cette approche, on peut citer l'indication d'AMM accordée par l'EMA à un anticorps monoclonal, le pertuzumab, pour le traitement néoadjuvant en 1<sup>re</sup> ligne du cancer du sein dont les cellules surexpriment le récepteur HER2 (stratifié en précoce, inflammatoire, localement avancé et statut hormonal). Les données cliniques justifiant cette AMM étaient une seule étude de phase II ouverte (Étude NeoSphere) avec, comme seul marqueur d'efficacité, la réponse histologique complète (« *surrogate endpoint* ») considérée comme prédictive de l'efficacité clinique (par ailleurs, non démontrée dans cette étude) (9). Il convient de rappeler que ce type de pathologie bénéficie d'un traitement de référence (docétaxel + trastuzumab) et que c'est l'addition du pertuzumab à ce traitement qui était évaluée. Peut-on alors considérer que cette indication possédait un réel caractère de besoin insatisfait ou de maladie orpheline, justifiant une procédure accélérée ?

De façon très intéressante, lors de l'analyse des résultats à long terme chez les patientes incluses dans cet essai, la survie sans maladie à 5 ans des patientes traitées avec le docétaxel associé aux trastuzumab et pertuzumab était de 84 % [IC ou intervalle de confiance à 95 % : 72 – 91] par rapport aux patientes traitées par docétaxel plus trastuzumab, donc sans pertuzumab (81 % [IC à 95 % : 72 – 88], la différence étant non significative (10). Ceci démontre que le bénéfice clinique, affiché lors de l'essai initial, est en fait nul, ce qui aurait donc logiquement dû impliquer le retrait de cette indication dans l'AMM... En fait, une étude d'efficacité post-autorisation a été demandée par l'EMA, afin de fournir des données d'efficacité à long terme, sur des critères cliniques durs de survie sans récurrence (DFS, pour « *disease-free survival* ») et de survie globale (OS, pour « *overall survival* »), et les conclusions de cette étude BO25126 (APHINITY) sont attendues en mai 2017. Cependant, qu'en est-il de la tolérance de cette association pour les patientes et de son surcoût très élevé, depuis 5 ans ?

Ces procédures accélérées sont de plus en plus remises en cause par la communauté oncologique. Ainsi, le Professeur Alexander Eggermont, Directeur de Gustave Roussy, déclarait : « *We have been wrong so often in the past! Randomized clinical trials of many drugs demonstrated that the benefit was marginal and, in no way, justified the costs and the associated toxicities. Thus, if we make conclusions without randomized clinical trials, it would mean that we have learned anything... This is a very dangerous way!* » (11).

L'article très récent de Courtney *et al*, analysant les avantages et inconvénients de cette approche, conclut que les évidences en termes de bénéfice pour le patient et la santé publique de cette approche de parcours adaptatifs sont manquantes ou contradictoires (12).

Pour les auteurs, les conclusions clés de cet article sont :

- les régulateurs européens sont sous la pression croissante de l'industrie pharmaceutique pour accélérer l'approbation de nouveaux médicaments ;
- le mécanisme proposé de parcours adaptatifs repose sur des données cliniques préliminaires, des résultats de substitution et des études observationnelles — données pour lesquelles le risque de parvenir à des conclusions erronées sur l'équilibre bénéfice *versus* risque des nouveaux médicaments est majeur ;
- l'approbation anticipée suppose que de nouvelles données fiables sur les avantages et les inconvénients s'ensuivront rapidement, une fois que le médicament arrivera sur le marché et que son utilisation généralisée puisse éventuellement être remise en cause ;
- le nouveau rapport de l'EMA sur son programme de parcours adaptatifs est décevant et laisse des questions importantes sans réponse.

Une discussion transparente et inclusive sur la sagesse des voies d'adaptation est urgente.

Sources :

- 1 Davis C, Abraham J. Unhealthy pharmaceutical regulation: innovation, politics and promissory science: Palgrave Macmillan, 2013.
- 2 Eichler H-G, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97: 234–46. doi:10.1002/cpt.59
- 3 Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 572–84. doi:10.1016/j.ejim.2015.08.008
- 4 Naci H, Ioannidis JPA. Raising the bar for market authorisation of new drugs. *Br Med J* 2012; 345: e4261. doi:10.1136/bmj.e4261
- 5 Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics – the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:1225-36. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570
- 6 Lexchin J. Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions *Br Med J* 2016; 354: i4437. doi:10.1136/bmj.i4437
- 7 European Medicines Agency. Adaptive pathways (13 Dec 2016). [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp.2016](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp.2016)
- 8 IQWiG. Adaptive pathways: EMA still leaves open questions unanswered. 9 Aug 2016. <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/adaptive-pathways-ema-still-leaves-open-questions-unanswered.7492.html>
- 9-Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- 10- Michael Gnant M, Steger GG, Bartsch R. Pathological complete remission and long-term outcome – what do we know in 2016? *Lancet Oncol* 2016; 17: 693–4.
11. McIntyre P. Can't we learn any faster? *Cancer World* Sept – Oct 2016: 67–72.
- 12- Courtney D, Lexchin J, Jefferson T, Gøtzsche P, McKee M. “Adaptive pathways” to drug authorisation: adapting to industry? *Br Med J* 2016; 354: 1–4. doi: 10.1136/bmj.i4437

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Analgésie : intérêt de la mise en jeu combinée des voies opioïdes et cannabinoïdes.

Les bonnes règles d'emploi des opioïdes comme analgésiques devraient éviter tout risque de dépendance ou de surdosage mortel. Cependant, au moins aux États-Unis, la mortalité due à un surdosage en analgésique opioïde a plus que doublé au cours des dix dernières années, évolution suivie plus récemment avec l'héroïne (1). Aussi, il peut être intéressant de rechercher les voies permettant d'obtenir une même efficacité analgésique, tout en réduisant le dosage en opioïde.

L'article publié par J. L. Wilkerson *et al.* (2) et comportant la signature de R. Maldonado, Membre correspondant européen de notre Compagnie, rend compte de l'intérêt d'associer la morphine et un inhibiteur agissant à la fois sur les deux enzymes de dégradation des endocannabinoïdes (hydrolase libérant l'éthanolamine de l'anandamide et lipase coupant l'arachidonyleglycérol).

La protection des cannabinoïdes endogènes par inhibition de leurs voies de dégradation procure un effet analgésique sur les modèles de douleurs chroniques et neuropathiques chez la souris (ligature partielle du nerf sciatique et allodynie induite par injection plantaire de carrhagénine). Cet effet passe par la mise en jeu de récepteurs CB1, l'effet étant absent sur souris avec l'inactivation génique de ce récepteur. L'administration conjointe des doses liminaires de l'inhibiteur et de la morphine produit un effet analgésique complet, montrant un effet additif et potentialisateur. Les doses d'inhibiteur utilisées n'induisent pas de signes caractérisant un effet psychotrope « cannabinoïdique ». De plus, le traitement par cet inhibiteur réduit le comportement de recherche et d'autoadministration d'héroïne.

En conclusion, les résultats rapportés dans cet article dressent un tableau idéal : addition des effets analgésiques avec réduction des effets indésirables des opioïdes.

Sources :

1. Hedegaard H, Chen L-H, Warner M. Drug-poisoning deaths involving heroin: United States, 2000–2013. *NCHS Data Brief*. 2015; 190: 1–8.

2. Wilkerson JL, Ghosh S, Mustafa M, Abdulla RA, Niphakis MJ, Cabrera R, et al. The endocannabinoid hydrolysis inhibitor SA-57: Intrinsic antinociceptive effects, augmented morphine-induced antinociception, and attenuated heroin seeking behavior in mice. *Neuropharmacology* 2016; 25. Doi : 10.1016/j.neuropharm.2016.11.015 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.11.015>

### 3. Sortiline, spadine et dépression

La sortiline et la spadine (« *Sortilin Peptide AntiDepressant in* ») sont des peptides dont la place dans la dépression vient d'être relancée par deux publications récentes.

En 2010, J. Mazella et ses collègues de l'Institut de Pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC), de Sophia-Antipolis avaient mis en avant le rôle d'un peptide membranaire, la sortiline, comme inhibiteur de l'activité d'un canal potassium, TREK-1 (« *TWIK1-related K<sup>+</sup> channel* »), et la régulation de son expression à la membrane. Ce canal et le récepteur de la sortiline sont très présents dans la partie limbique du cortex préfrontal. La réduction d'activité du canal entraîne une plus grande activité de neurones sérotoninergiques ayant des terminaisons localisées dans le cortex préfrontal. Il en résulte une libération accrue de sérotonine, suggérant que la sortiline se comporte comme un antidépresseur endogène. Cette activité est maintenue dans la spadine qui conserve la séquence 12-28 de la sortiline.

Ce rôle de la sortiline et de la spadine dans le contrôle des états dépressifs est aujourd'hui renforcé par de nouveaux arguments. L'article de H. Maati, *et coll.* (2016) précise le site d'action de la spadine au niveau du cortex préfrontal. Ils mettent en avant une interaction avec des récepteurs glutamate qui activent le canal TREK-1 et relie ces effets corticaux avec l'activation des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal. D'une part, la spadine reproduit les effets des antidépresseurs classiques en favorisant une néoneurogenèse hippocampique. D'autre part, le dosage sérique de peptides dérivés de la sortiline pourrait servir de biomarqueur d'états dépressifs. Son taux est diminué chez des patients dépressifs et restauré à la suite de traitement par des antidépresseurs classiques (Devader C, et coll. 2016).

Compte tenu du peu d'innovations dans ce domaine des antidépresseurs, on ne peut que réserver une attention positive à l'ouverture d'une nouvelle voie antidépresseur. Cependant, comme pour toute molécule peptidique, il reste un handicap majeur, celui de sa voie d'administration.

Devader C, Roulot M, Moréno S, Bortolomasi M, Gennarelli M, Borsotto M, et al. Serum sortilin-derived propeptides concentrations are decreased in major depressive disorder patients. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15; 208: 443–447. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.049. Epub 2016 Nov 4.

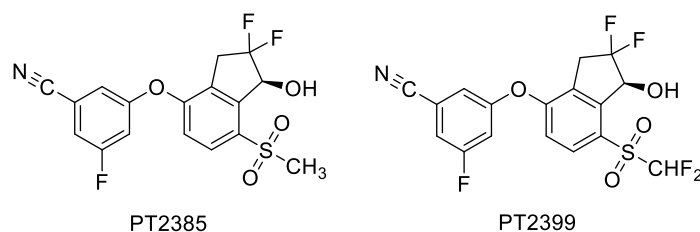
Moha ou Maati H, Bourcier-Lucas C, Veyssière J, Kanzari A, Borsotto M, Haddjeri N, Lucas G. The peptidic antidepressant spadin interacts with prefrontal 5-HT(4) and mGluR(2) receptors in the control of serotonergic function. *Brain Struct Funct*. 2016 Jan; 221(1): 21–37. doi: 10.1007/s00429-014-0890-x. Epub 2014 Sep 19.

Mazella J, Pétrault O, Lucas G, Deval E, Béraus-Dufour S, Gandin C, et al. Spadin, a sortilin-derived peptide,

#### 4. Les inhibiteurs de HIF-2 $\alpha$ , une nouvelle classe de candidats médicaments

Dès le milieu des années 2000, différentes équipes ont cherché à bloquer l'action de la protéine HIF-2 (HIF, pour *Hypoxia Inducible Factors*, facteurs induits par l'hypoxie; protéines agissant comme des facteurs de transcription dans tous les tissus et régulés par l'absence d'oxygène), qui est formée par l'assemblage de deux petites protéines (HIF-2 $\alpha$  et HIF-1 $\beta$ ). Petit à petit, une meilleure connaissance de la structure de ces protéines a révélé des détails permettant de mettre au point des petites molécules capables d'empêcher l'assemblage d'HIF-2 $\alpha$  et d'HIF-1 $\beta$ , voire de les dissocier [1]. Les résultats publiés récemment dans la revue *Nature* [2, 3] montrent qu'une de ces molécules, le composé PT2399, dérivé du produit PT 2389 (PT pour la société de biotechnologies Peloton Therapeutics, à Dallas, États-Unis) [4], permet d'agir efficacement sur des tumeurs rénales d'origine humaine. Ce composé apparaît plus efficace que le sunitinib et il est actif sur des cellules de cancers du rein résistantes au sunitinib.

Un nouveau candidat médicament, le PT2977, vient d'entrer dans les essais cliniques [4].



Sources :

1. Wallace EM, Rizzi JP, Han G, When PM, Cao Z, et al. A Small-Molecule Antagonist of HIF2 $\alpha$  Is Efficacious in Preclinical Models of Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, 2016 (15 september), DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0473
2. Cho H, Du X, Rizzi JP, Liberzon E, Chakraborty AA, et al. On-target efficacy of a HIF-2 $\alpha$  antagonist in preclinical kidney cancer models. *Nature* 539, 107–111 (03 November 2016). doi:10.1038/nature19795
3. Chen W, Hill H, Christie A, Kim MS, Holloman E, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. *Nature* 539, 112–117 (03 November 2016). doi:10.1038/nature197964.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974738?term=peloton+therapeutics&rank=1>

#### 5. Des peptides antimicrobiens pour contourner l'antibiorésistance.

La **clavanine A-MO** : l'antibiorésistance est un problème majeur en termes de santé humaine et animale au niveau international. L'émergence et la diffusion croissante de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques remettent en question l'efficacité de ces traitements, tant chez l'Homme que chez l'animal. Une étude récente d'une Commission britannique sur ce sujet estime qu'en 2050, la résistance, à défaut de nouveaux antibiotiques, pourrait entraîner 10 millions de morts par an.

Les peptides antimicrobiens constituent une alternative aux antibiotiques classiques. Deux récentes publications en ce domaine laissent augurer de leur avenir.

Ainsi, des chercheurs du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT, Cambridge, États-Unis) associés à des collègues de l'Université de Brasilia et de la Colombie britannique ont produit, par ingénierie génétique, un peptide antimicrobien capable de détruire divers types de bactéries, dont des bactéries antibiorésistantes.

On sait que les organismes vivants produisent naturellement des peptides (ou miniprotéines) faisant partie de leur système immunitaire qui détruisent des bactéries et certains virus ou champignons (moisissures...). Pour ce faire, ces peptides percent la membrane des envahisseurs et s'attaquent à diverses fonctions cellulaires, comme la production d'ADN, d'ARN ou de protéines.

Ces peptides se distinguent des antibiotiques traditionnels tels que la pénicilline, du fait qu'ils peuvent stimuler le système immunitaire de l'hôte vacciné, en l'obligeant à mobiliser des leucocytes qui assurent la protection de l'organisme contre des agressions d'éléments extérieurs. Ces derniers secrètent des composés qui aident l'organisme dans sa lutte contre les microbes.



Partant de la clavanine-A, déjà connue pour son action contre certaines souches bactériennes, et en la modifiant génétiquement avec un ajout de 5 acides aminés, les chercheurs ont obtenu un nouveau peptide, dénommé clavanine-MO, plus agressif, pouvant détruire chez la souris des souches d'*Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus*, particulièrement résistantes aux antibiotiques classiques. Ils ont découvert également que la clavanine-MO pouvait supprimer des réactions inflammatoires aux infections, causes de sepsis ou d'infections générales souvent mortelles. Elle peut aussi détruire des biofilms formés de bactéries antibiorésistantes sur des instruments ou des surfaces, notamment en milieu hospitalier.

Les **microcines** : elles font partie des peptides « lasso » c'est-à-dire des peptides bactériens de défense qui présentent une structure dite en lasso. Particulièrement stable, cette structure est réalisée grâce à la formation d'un cycle, à une extrémité de la chaîne d'acides aminés, dans lequel est insérée et irréversiblement piégée l'autre extrémité.

Dans la nature, les peptides lasso sont produits principalement par des actinobactéries, fréquentes dans les sols, les eaux et le milieu marin. En laboratoire, le peptide lasso appelé « microcine J25 », synthétisé par la bactérie *E. coli*, est un bon modèle de peptide lasso, car il est le plus facile à travailler.

Si l'activité antimicrobienne *in vitro* des microcines a été bien démontrée, les choses sont moins nettes *in vivo*. Des chercheurs viennent de démontrer que la bactérie probiotique *E. coli* Nissle 1917 (EcN connue sous la dénomination commerciale de Mutaflor® qui produit des microcines est susceptible de limiter la croissance des entérobactéries concurrentes (dont les pathogènes), au cours d'une inflammation intestinale. Elles limitent également la croissance d'autres bactéries comme *E. coli* et *E. coli* adhérents et invasifs (AIEC, pour *adherent-invasive E coli*) associés à la maladie de Crohn.

Ainsi, l'administration thérapeutique de EcN à des souris préalablement infectées par *Salmonella enterica* réduit de façon significative leur colonisation intestinale par le pathogène. Ce travail met ainsi en évidence que les microcines sont capables de réguler la compétition inter- et intra-espèces parmi les entérobactéries au sein des inflammations intestinales.

Sources:

1. Silva ON, de la Fuente-Nunez C, Haney EF, Fensterseifer ICM, Ribeiro S, Porto WF, et al. An anti-infective synthetic peptide with dual antimicrobial and immunomodulatory activities. *Scientific Reports* 6 (November 2, 2016): 35465. (open access) ; <https://dspace.mit.edu/handle/1721>.
2. Sassone-Corsi M, Nuccio S-P, Liu H, Hernandez D, VU CT, Takahashi AA, et al. Microcins mediate competition among *Enterobacteriaceae* in the inflamed gut. *Nature* 2016; 540: 280-3.  
doi:10.1038/nature20557

## 6. *Escherichia coli* contre *Staphylococcus aureus* : une activité antibiotique inattendue

Les bactéries *Escherichia coli*, appartenant au phylum B2, contiennent un îlot génomique appelé PKS (pour *polyketides synthase*). C'est en s'intéressant à cet îlot génomique que des chercheurs français de l'unité 1071 Inserm et Inra, de l'université Clermont-Ferrand – Auvergne ont fait une découverte intéressante et inattendue, à savoir que ces *E. coli* empêchent la croissance de staphylocoques dorés *S. aureus* multirésistants.

L'îlot génomique PKS d'*E. coli* et d'autres *Enterobacteriaceae* code des synthèses de polycétides et des peptides non ribosomiaux qui permettent l'assemblage d'un composé hybride polycétide-peptide non ribosomal putatif.

Dans une récente publication, les chercheurs ont placé différents types d'*E. coli* au contact de *S. aureus*. Le résultat est sans appel : la population de staphylocoques se développe uniformément autour des bactéries *E. coli* sans îlots génomiques alors qu'un anneau noir correspondant à la zone d'inhibition de *S. aureus* est observé autour des bactéries dotées d'îlots PKS. Enfin, la croissance de *S. aureus* est normale en présence de bactéries dans lesquelles un gène de l'îlot génomique a été supprimé, rendant ce dernier non fonctionnel.

Il reste à purifier les molécules qui possèdent l'activité antibactérienne, afin de les réutiliser dans un but d'activité antibiotique et elles représentent donc un réel espoir pour traiter des infections multirésistantes aux antibiotiques classiques.

Source : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/e.-coli-contre-s.-aureus-une-activite-antibiotique-inattendue>

## 7. La consommation régulière de cannabis est associée à une diminution du débit sanguin cérébral.

Si un lien est désormais fortement suspecté entre la consommation régulière de cannabis et des ischémies vasculaires touchant divers territoires, à l'origine de pathologies pouvant engager le risque vital (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs), peu de travaux ont évalué l'impact de la consommation de marijuana sur le débit sanguin cérébral.

Une équipe de chercheurs californiens a mesuré la circulation sanguine du cerveau par neuroimagerie fonctionnelle chez des fumeurs réguliers de cannabis, comparativement à celle de témoins sains. Les mesures ont été réalisées par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), qui permet d'évaluer le débit sanguin en 3D dans tout le cerveau. Il s'agit de la plus grande étude réalisée à ce jour, portant sur près de 1000 fumeurs réguliers présentant un trouble de l'usage du cannabis selon les critères DSM-IV et DSM-V (n = 982). Les débits sanguins de différentes zones du cerveau ont été comparés à ceux de témoins (n = 92) par TEMP au repos et au cours d'une tâche nécessitant de la concentration. Les différences de perfusion cérébrale entre les groupes ont été calculées en utilisant une méthode statistique ANOVA à un facteur.

Les fumeurs réguliers de marijuana présentant un trouble de l'usage ont présenté une diminution moyenne de plus de 10 % de la perfusion sanguine cérébrale ( $p < 0,05$ ). Les mesures par TEMP montrent chez plus de 90 % d'entre eux, un débit sanguin cérébral inférieur à la normale. Cette baisse est particulièrement marquée dans certaines régions comme l'hippocampe, qui est impliqué dans diverses fonctions, notamment la mémoire. Une diminution du débit sanguin cérébral est également constatée au niveau du cervelet.

Cette étude avait pour objectif de mieux connaître et d'évaluer l'effet du cannabis sur la circulation sanguine du cerveau dans la mesure où sa consommation est autorisée dans dix États américains pour traiter la maladie d'Alzheimer. L'hippocampe étant l'une des premières structures cérébrales lésées dans cette maladie, cette étude soulève la possibilité de la survenue d'effets cérébraux délétères liés à la consommation de marijuana chez ces malades.

Sources :

Amen DG, Darnal B, Raji CA, Bao W, Jorandby L, Meysami S, et al. Discriminative properties of hippocampal hypoperfusion in marijuana users compared to healthy controls: implications for marijuana administration in Alzheimer's dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56(1): 261–273. [doi: 10.3233/JAD-160833].

Goullé J-P. Ischémies vasculaires : le cannabis facteur déclenchant ou précipitant ? *Ann Toxicol Anal.* 2016; 28:101–102. DOI: 10.1016/j.toxac.2015.11.007

Wolff V, Armspach J-P, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, Geny B. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke* 2013; 44(2): 558-563. <https://doi.org/10.1161/STROKE.AHA.112.671347>

## Santé, génétique & mode de vie

### 8. Risque génétique et mode de vie dans la maladie coronaire

On sait que les facteurs génétiques et le mode de vie contribuent au risque individuel de coronaropathie, mais savoir si un mode de vie saine pourrait compenser une augmentation du risque génétiquement déterminé de la maladie reste inconnu à ce jour. En d'autres termes, facteurs génétiquement déterminés et mode vie (saine ou pas) sont-ils, ou non, des facteurs indépendants dans le fait de développer une maladie coronaire ?

Pour répondre à cette question, une étude clinique très récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* a été réalisée chez 55 685 patients coronariens, chez qui le risque génétique pour cette maladie a été quantifié en utilisant un score polygénique de polymorphismes de séquence d'ADN. L'étude a reposé sur l'analyse de trois cohortes prospectives - 7814 participants de l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), 21 222 femmes incluses dans l'étude *Health Study* (WGHS), 22 389 dans l'étude *Malmö Diet and Cancer Study* (MDCS) et chez 4260 participants à l'étude transversale BioImage pour laquelle le génotype et des données de covariables étaient disponibles. Les auteurs ont également déterminé au sein de ces cohortes le devenir des patients, la survenue d'accidents cardiovasculaires au regard de leur l'adhésion à un mode de vie saine, en utilisant un système de notation composé de quatre facteurs : tabagisme, obésité, activité physique régulière et alimentation saine.

Le risque relatif d'incidents coronariens était de 91 % plus élevé chez les patients ayant un score de risques génétiques élevé par rapport aux patients à faibles scores de risques. Un style de vie favorable, défini comme au moins trois des quatre facteurs liés au mode de vie, était associé à un risque d'événements

coronariens inférieur à celui des patients ayant un mode de vie défavorable (aucun ou un seul facteur définissant un mode de vie saine), et ce facteur de mode de vie, sain ou non, s'est avéré indépendant du risque génétiquement déterminé de développer la maladie.

De ces quatre études, il ressort donc clairement que les facteurs génétiques et le mode de vie sont associés de manière indépendante au risque de développer une maladie coronarienne. Au sein des participants ayant un risque génétique élevé de développer la maladie, un mode de vie favorable est associé à près de 50 % de réduction du risque relatif de la développer par rapport aux patients ayant un mode de vie qualifié de défavorable. Le contraire aurait été trop injuste !

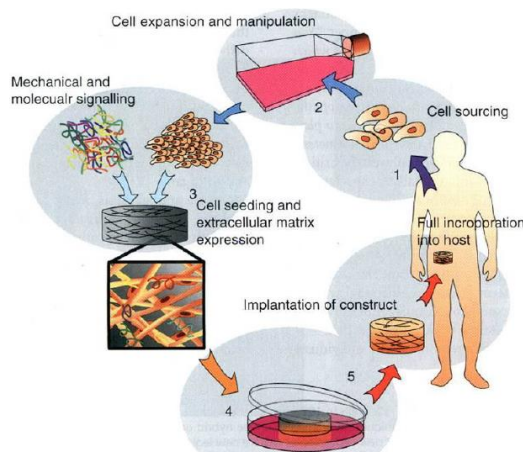
Source: Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *New Engl J Med*, 2016 (13 November), [DOI: 10.1056/NEJMoa1605086]

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### SILTISS

La société SILTISS, créée en janvier 2016, a pour vocation le développement, la production et la commercialisation de biomatériaux d'origine naturelle qui favorisent ou induisent les processus de régénération tissulaire. Les premières applications concernent des substituts osseux pour le secteur orthopédique, dentaire et la chirurgie maxillo-faciale. Ces dispositifs médicaux de classe III sont issus de biomatériaux innovants à base de polysaccharides naturels implantables qui stimulent la régénération tissulaire osseuse et nécessitent un marquage CE avant commercialisation.

L'ingénierie du tissu osseux vise à concevoir un substitut tissulaire associant des cellules ostéoprogénitrices à une matrice tridimensionnelle capable de promouvoir la reconstruction osseuse, ouvrant la voie au développement de thérapies substitutives à la pratique de la greffe dont les limites sont bien connues.



Exemple d'ingénierie tissulaire. Les cellules sont prélevées chez le patient, cultivées *in vitro*, associées à un biomatériau et réimplantées chez le patient.

SILTISS, filiale du groupe SILAB, est née de la rencontre entre Jean Paufigue, biologiste, et de Didier Letourneur, chercheur en biomatériaux, respectivement Directeur de Recherche CNRS et Directeur de l'U1148 de l'Inserm, récompensé par le Prix George Winter de la Société européenne des biomatériaux.

SILTISS bénéficie de la puissance financière et opérationnelle du groupe SILAB qui met à sa disposition ses locaux, ses salles propres offrant des classes A/B ou ISO 5, et ses nombreuses expertises, en particulier celles de ses équipes de R&D. Cela se concrétise dans un premier temps par la préparation de certification ISO 13485 de SILTISS et le lancement des phases précliniques, puis cliniques, permettant l'obtention du marquage CE indispensable avant toute commercialisation d'un dispositif médical.

Source : Biomateriaux : transfert technologique entre l'Inserm, Inserm Transfert et Siltiss. INSERM Consultable sur : [www.idf.inserm.fr/actualites/biomateriaux-transfert-technologique](http://www.idf.inserm.fr/actualites/biomateriaux-transfert-technologique)

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 44 (par ordre alphabétique) : Alain Astier, Alain Berdeaux, Jean Féger, Jean-Pierre Goullé, Alain Gouyette, Claude Monneret, et Daniel Vasmant.